孕激素受体及 Ki-67 组合在激素受体阳性中分化早期乳腺癌预后评估中的价值

张燕娜　周易冬　茅枫　姚儒　孙强

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院乳腺外科，北京 100730

通信作者：孙强，电话: 010-69152700，Email: sunqiangpumc@sina.com

【摘要】 目的 探讨孕激素受体（PR）及 Ki-67 指数组合在激素受体阳性腋窝淋巴结阴性中分化乳腺癌的预后评估中的价值。**方法** 收集 389 例行 21 基因检测的中分化早期乳腺癌患者的临床病理资料，根据 21 基因复发风险评分（RS）将患者分为低危组（247 例）、中危组（115 例）和高危组（27 例），分析 PR 及 Ki-67 指数组合与 21 基因 RS 的相关性，比较两者在预后评估中的价值。**结果** 按照 PR 表达及 Ki-67 指数将 389 例患者分为 PK 低危组（PR≥10%且 ki-67≤20%）248 例（63.8%），PK 中危组（非高危及低危组） 125 例（32.1%）及 PK 高危组（PR＜10%且 ki-67＞20%）16 例（4.1%）。PK 组合对 RS 低危组和高危组的预测敏感性分别为 75.3%和 37.0%，阳性预测值分别为 75.0%和 62.5%，不一致性为 0.4%和 6.3%。中位随访 40 个月的结果显示，PK 低危、中危及高危组的总事件发生率分别为 3.6%、7.2%和 12.5%，RS 低、中、高危组的总事件发生率为 3.2%、8.7%及 7.4%，两者 具有可比性。**结论** 针对激素受体阳性腋窝淋巴结阴性中分化乳腺癌的 PR 与 Ki-67 组合具有与 21 基因 RS 相当的预后评估价值。

【主题词】乳腺肿瘤；预后；孕激素受体；Ki-67；21 基因检测

Prognostic value of progesterone receptor and Ki-67 combination in hormone receptor positive grade 2 early-stage breast cancer

ZHANG Yanna, ZHOU Yidong, MAO Feng, YAO Ru，SUN Qiang[1]

Department of Breast Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730,China

Corresponding author: SUN Qiang, Tel: 010-69152700, E-mail: sunqiangpumc@sina.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the prognostic value of the combination of progesterone receptor (PR) and Ki-67 index in hormone receptor (HR) positive axillary lymph node negative grade 2 breast cancer. **Methods** The clinicopathologic data of 389 grade 2 early breast cancer patients who underwent 21 gene RS testing was retrospectively analyzed. According to the 21 gene RS, the patients were divided into low risk (247 cases), intermediate risk (115 cases) and high-risk (27 cases) group. The correlation between the PR and Ki-67 index combination and the 21 gene RS was analyzed and the prognostic value of these two was compared. **Results** According to PR expression and Ki-67 index, 389 patients were divided into PK low risk group (PR≥10% + ki-67≤20%) 248 cases (63.8%), PK intermediate risk 125 cases (32.1%) and PK high risk group (PR < 10% + Ki-67> 20%) 16 cases (4.1%). The predictive sensitivity of PK combination for RS low risk and high risk group was 75.3% and 37% respectively, the positive predictive value was 75% and 62.5%, and the inconsistency was 0.4% and 6.3%, respectively. After a median follow-up of 40 months, the total incidence of locoregional recurrence (LRR) and distant metastasis (DM) in PK low, intermediate and high risk groups was 3.6%, 7.2% and 12.5%, respectively. The total incidence of LRR&DM in RS low, intermediate and high risk groups was 3.2%, 8.7% and 7.4%, respectively. PK combination and RS were comparable. **Conclusions** The combination of PR and Ki-67 for HR positive axillary lymph node negative grade 2 breast cancer has a comparable prognostic value to the 21 gene RS.

【**Subject words**】Breast neoplasms; Prognosis; Progesterone receptor; Ki-67; 21-gene assay

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，近年来其发病率呈上升趋势。对于其中激素受体（hormone receptor, HR）表达阳性且人类表皮生长因子受体 2（human epidermal growth factor receptor-2, HER-2）表达阴性的这部分早期乳腺癌患者，化疗获益及预后评估是临床关注的问题。美国国家综合癌症网（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）乳腺癌临床指南自 2011 年起推荐在 HR 阳性 HER-2 阴性腋窝淋巴结阴性早期乳腺癌中使用 21 基因检测[1]，为预后判断及化疗决策提供帮助。鉴于 21 基因检测的高昂费用（8000-10000 元/例），目前国内能常规开展这一检测的医疗机构尚为数不多。在众多中小型医疗机构中，乳腺癌的临床治疗决策更多地依赖病理分期和免疫组化结果而制定。在本研究中，我们对 389 例行 21 基因检测的 HR

阳性 HER-2 阴性腋窝淋巴结阴性中分化乳腺癌患者的临床病理资料和生存资料进行了分析，探讨了在中分化早期乳腺癌中应用孕激素受体（progesterone receptor，PR）及 Ki-67 指数组合（PK 组合）对 21 基因复发风险评分（recurrence score, RS）进行预估的可行性以及与乳腺癌预后的相关性。

资料与方法

病例选择

2012年5月至2017年5月间，于北京协和医院乳腺外科行手术治疗并行21基因检测的HR阳性HER-2阴性且淋巴结未见转移的早期浸润性乳腺癌患者593例，选取肿瘤组织学分级为中分化的389例纳入本研究。389例患者均为女性，年龄26～69岁，中位年龄48岁。

病理检测

所有病例的切片均由两位经验丰富的病理医师复核诊断并核定病理学参数，包括组织学分级、雌激素受体（estrogen receptor，ER）、PR、HER-2及Ki-67的表达情况。病理诊断采用WHO 2012版的乳腺肿瘤组织学分类标准。≥1%的癌细胞核ER或PR表达阳性定义为HR（+）。HER-2免疫组化（-）或（+）为HER-2阴性，（+++）为阳性，HER-2（++）则行荧光原位杂交（fluorescence in situ hybridization, FISH）检测，无基因扩增为阴性（结果不确定按照阴性处理），有基因扩增则为阳性。

21基因检测方法及评分

应用益善®基因分支DNA-液相芯片技术对全部病例的手术组织标本进行基因mRNA表达水平的检测，并计算RS评分。RS＜18为低复发风险，18≤RS＜31为中复发风险，RS评分≥31为高复发风险。

PK组合

依据本研究小组的前期临床研究结果[2]，将组织学分级为中分化的患者按照PR表达及ki-67指数分为PK低危组（PR≥10%且ki-67≤20%），PK高危组（PR＜10%且ki-67＞20%）及PK中危组（非高危及低危组）。

随访

采用查阅电子病历系统、门诊随访和电话随访的方式。末次随访时间为2018年1月，随访时间8～68个月，中位随访时间为40个月。随访内容包括术后辅助治疗情况、复发及转移、影像学检查以及生存情况等。

统计学方法

应用SPSS 24.0软件包进行统计分析。计量资料采用$\bar{x} \pm s$表示，三组均数比较采用单因素方差分析。组间率的比较采用χ^2检验和Fisher精确概率法。以P <0.05为差异有统计学意义。

结　果

乳腺癌临床病理特征与 21 基因 RS 评分的关系

593 例患者剔除 20 例肿瘤组织学分级不详者，余 573 例按照组织学分级及 21 基因 RS 评分分组（表 1），中分化（即组织学分级为Ⅱ级）乳腺癌共 389 例，其中 RS 低复发风险（RS 低危）组 247 例（63.5%），年龄48.8 ± 8.8岁，中复发风险（RS 中危）组 115 例（29.6%），年龄48.4 ± 8.8岁，高复发风险（RS 高危）组 27 例（6.9%），年龄50.3 ± 8.6岁（组间差异无统计学意义，P=0. 213）。 三组间 ER 表达、PR 表达及 Ki67 指数，差异有统计学意义（均 P ≤0.001，表 2）。不同组别在乳腺手术方式的选择及腋窝淋巴结的处理上无统计学差异（P=0.651，P=0.122）；化疗选择上，高危组相对于中、低危组有更高比例的患者接受了术后辅助化疗，差异有统计学意义（P＜0.001，表 2）；在术后辅助内分泌治疗方面，差异无统计学意义（P=0.489）。

表1　不同组织学分级乳腺癌21基因RS评分（例）

组织学分级 N(%)	RS 低危组	RS 中危组	RS 高危组	χ^2值	P 值
Ⅰ级（n=136）	117（86.0）	18（13.2）	1（0.7）		
Ⅱ级（n=389）	247（63.5）	115（29.6）	27（6.9）	76.26	＜0.001
Ⅲ级（n=48）	17（35.4）	15（31.3）	16（33.3）		

表2　中分化乳腺癌患者不同RS组别的临床病理资料（例）

临床病理特征	低危组（n=247）	中危组（n=115）	高危组（n=27）	χ^2值	P 值
病理类型					
IDC	212	108	26		
ILC	26	7	0	9.92	0.128
IDC+ILC	6	0	1		
其他	3	0	0		
肿瘤大小（cm）					
≤2	233	102	23		

＞2	14	12	4	7.01	0.135
不详	0	1	0		
ER 表达					
阳性	247	115	26	13.44	0.001
阴性	0	0	1		
PR 表达					
阳性	247	103	20	20.01	＜0.001
阴性	10	12	7		
Ki-67 指数					
≤20%	199	73	1	72.21	＜0.001
＞20%	48	42	26		
乳腺手术方式					
保留乳腺	86	39	7	0.86	0.651
全切乳腺	161	76	20		
腋窝手术方式					
前哨淋巴结活检	73	34	3	4.22	0.122
腋窝淋巴结清扫	174	81	24		
内分泌治疗					
SERM	155	72	13	7.45	0.489
AI	88	38	13		
SERM-AI	2	2	1		
OFS	0	1	0		
未服药	2	2	0		
化疗					
是	8	26	26	168.03	＜0.001
否	239	89	1		

注：IDC：浸润性导管癌；ILC：浸润性小叶癌；SERM：选择性雌激素受体调节剂；AI: 芳香化酶抑制剂；OFS：卵巢功能抑制

PK 组合对复发风险的预估与 21 基因 RS 评分的关系

按照 PR 表达及 Ki-67 指数将 389 例患者分为 PK 低危组 248 例（63.8%），PK 中危组 125 例（32.1%）及 PK 高危组 16 例（4.1%）。247 例 RS 低危患者中 186 例（75.3%）被 PK 组合正确判断为低危，60 例进入 PK 中位组，1 例高估为 PK 高危组； 27 例 RS 高危患者中 10 例（37.0%）被 PK 组合判断为高危，16 例进入 PK 中位组，1 例低估为 PK 低危组（表 3）。

表 3　　PK 组合对复发风险的预估与 RS 分组的相关性（例）

	RS 低危组	RS 中危组	RS 高危组	
	RS<18（n=247）	18-30（n=115）	RS>30（n=27）	总数
PK 低危组 PR≥10%＋Ki-67≤20%	186	61	1	248
PK 中危组	60	49	16	125
PK 高危组 PR＜10%＋Ki-67>20%	1	5	10	16

不同 PK 组合对 21 基因 RS 分组预估的准确性

从敏感性、阳性预测值（positive predictive value，PPV）及不一致性（RS 低危预估为 PK 高危或 RS 高危预估为 PK 低危）三方面进行比较，以高敏感性、高 PPV 以及低不一致性作为选择标准。仅以 PK 组合 2（将 PK 组合 1 中的 PR 临界值由 10%提高为 20%）作为比较示例（表 4）。在对 RS 低危组的预估中，PK 组合 1 的敏感性明显高于 PK 组合 2（75.3% vs.55.8%），PPV 及不一致性两者近似；在对 RS 高危组的预估中，PK 组合 1 的敏感性与 PK 组合 2 一致，但 PK 组合 1 的 PPV 更高（62.5% vs.35.7%）而不一致性更低（6.3% vs.17.9%）。以此类推，将 PK 组合 1 确定为本文推荐的预估组合。

表 4　　不同 PK 组合对 RS 分组预估的准确性比较

		RS<18 低危组	**RS>30 高危组**
PK 组合 1	敏感性	75.3%(186/247)	37.0%(10/27)
	阳性预测值	75.0%(186/248)	62.5%(10/16)
	不一致性	0.4%(1/248)	6.3%(1/16)
PK 组合 2	敏感性	55.8%(138/247)	37.0%(10/27)
	阳性预测值	79.3%(138/174)	35.7%(10/28)
	不一致性	0%(0/174)	17.9%(5/28)

PK 组合 1（即推荐组合）：以 PR≥10%且 Ki-67≤20%为低危，以 PR＜10%且 ki-67＞20%为高危；

PK 组合 2：以 PR≥20%且 Ki-67≤20%为低危，以 PR＜20%且 ki-67＞20%为高危

PK 组合分组及 21 基因 RS 分组与复发转移的关系

截止到随访结束，全组共有局部区域复发 14 例（包括胸壁复发 7 例，同侧乳腺复发 1 例，同侧腋窝或锁骨上淋巴结转移 6 例），其中 RS 低危、中危及高危组分别为 5 例、7 例及 2 例；PK 低危、中危及高危组分别为 6 例、6 例及 2 例。全组共有 6 例远处转移（包括骨转移 4 例，肺转移 1 例，纵隔及腹腔淋巴结转移至脑转移 1 例），RS 低危、中危及高危组分别为 3 例、3 例及 0 例，PK 组合分组与其一致。按总事件数统计，RS 低危、中危及高危组的总事件数分别为 8 例（3.2%）、10 例（8.7%）及 2 例（7.4%），中高危组的事件发生率明显高于低危组；PK 低危、中危及高危组的总事件数分别为 9 例（3.6%）、9 例（7.2%）及 2 例（12.5%），与 RS 分组具有可比性，且总事件发生率随 PK 组合危险度的升高而升高（表 5）。

表 5　　不同 PK 分组及 RS 分组事件数比较

不同组别 n (%)	局部复发事件	远处转移事件	总事件数
RS 低危组 (n = 247)	5 (2.0)	3 (1.2)	8 (3.2)
RS 中危组 (n = 115)	7 (6.1)	3 (2.6)	10 (8.7)
RS 高危组 (n = 27)	2 (7.4)	0 (0)	2 (7.4)

PK 低危组 (n = 248)	6 (2.4)	3 (1.2)	9 (3.6)
PK 中危组 (n = 125)	6 (4.8)	3 (2.4)	9 (7.2)
PK 高危组 (n = 16)	2 (12.5)	0 (0)	2 (12.5)

讨 论

随着基因检测技术的不断提升和推广，HR 阳性 HER-2 阴性早期乳腺癌的预后判断及治疗选择不再仅仅依赖于肿瘤的临床病理分期。自 2011 年美国 NCCN 乳腺癌临床指南推荐在该患者群中使用 21 基因检测至今[1]，已有众多国内外的临床研究证实 21 基因 RS 在辅助化疗决策以及预后判断中的作用[2-7]。但考虑到目前中国庞大的人口基数、发病率以及基因检测的可获得性和昂贵费用，21 基因检测在国内医疗机构的广泛开展尚需时日。本研究小组的前期研究显示，组织学分级、ER/PR 表达及 Ki-67 指数是影响 21 基因 RS 评分的主要免疫组化指标[2]。在 RS 评分不可获得的情况下，如何根据现有的免疫组化结果对 RS 评分做出一定的预估，是现阶段值得研究和探索的方向。

从本研究有明确组织学分级的 573 例患者的 RS 分组情况来看，136 例高分化乳腺癌中 RS 低危者占 86%，RS 高危者仅占 0.7%；而低分化乳腺癌仅 48 例（8.4%，48/573），低、中、高危组约各占 1/3。由此来看，高分化肿瘤中绝大多数为低复发风险患者，而低分化肿瘤往往因肿瘤增殖较快预后欠佳而少有患者选择先行 21 基因检测再决定化疗。细化组织学分级后，ER/PR 表达及 Ki-67 指数成为影响 21 基因 RS 评分的主要因素。

本研究 389 例中分化乳腺癌中 ER 表达缺失者仅 1 例，PR 表达缺失者有 29 例，PR＜10%者有 41 例，高危组的 PR 缺失率及低 PR 表达率分别为 26%和 37%，明显高于中低危组。研究显示，ER 阳性 PR 阴性的乳腺癌具有侵袭性强且对他莫昔芬耐药的特点，是一种预后相对较差的独特的乳腺癌亚型[8]。Prat 等在分析了 PR 表达水平在 luminal A 乳腺癌中的预后价值后提出，将 PR 阳性表达率 20%作为区分 luminal A 样及 luminal B 样乳腺癌的临界指标[9]，并被 2013 年 St. Gallen 共识所采纳[10]。Kurozumi 等[11]在对 ER 阳性 HER-2 阴性乳腺癌的 PR 和 Ki-67 指数进行联合分析后发现，PR 表达水平是独立的预后因素，尤其是对 Ki-67 指数介于 10%～30%之间的患者而言，PR＜20%的预后效应尤为显著。在本研究中，PR＜20%的患者在 RS 低危、中危和高危组中所占比例分别为 8.1% (20/247)、20.9% (24/115)及 40.7% (11/27)，逐级递增趋势明显，与上述研究吻合。但在预估模型中，将 PR 临界值设为 20%是否为最佳选择，尚需验证。本研究分别以 0%、10%及 20%作为临界值计算预测的敏感性和 PPV，发现 PR 临界

值设置越低，对低危患者的预测敏感性越高，对高危患者的预测敏感性越低；随临界值降低，RS 低危组的 PPV 稳中有降，RS 高危组的 PPV 则明显升高（具体数据未列出），故最终选定 PR≥10%作为本文预估低危的条件之一。

Ki-67 作为细胞增殖的相关抗原，其表达水平与细胞周期活性有关，被认为是较理想的检测细胞增殖活性的指标[12]。研究显示 Ki-67 是 HR 阳性 HER-2 阴性早期乳腺癌的化疗预测及预后因子[13,14]。2017 年的 St. Gallen 早期乳腺癌共识[15]仍将 Ki-67 作为区分 luminal A 样和 luminal B 样乳腺癌的参考因素，但并未对临界值作出具体的定义。考虑到现阶段各医疗机构 Ki-67 检测方法（手工和全自动计数）的不一致性、肿瘤内部异质性以及由此造成的 Ki-67 相对较差的观察者间和观察者内的可重复性，Ki-67 的临界值的确定需充分考虑所在医疗机构的临床经验。尤其是对于中分化乳腺癌，Ki-67 指数的可重复性似乎更差[16]。本研究中将 PR 和 Ki-67 组合，并根据本研究小组前期的研究结果推算，将 Ki-67≤20%作为低增殖的临界值，以期获得 PK 组合对 RS 分组预估最高的敏感性和阳性预测值，并尽量降低不一致性。

从中位随访 40 个月的结果来看，PK 低危、中危及高危组的总事件发生率分别为 3.6%、7.2%和 12.5%，与 RS 低、中、高危组的总事件发生率（3.2%、8.7%及 7.4%）具有可比性，考虑到随访时间有限，远处转移事件数较少，局部复发事件发生率随 PK 组合危险度上升而升高的趋势更为明显（表 5），PK 组合的预估价值得到初步验证。

回顾文献，从 Magee 公式[17]到 IHC4 分数[18]，再从乳腺癌预后分数(the Breast Cancer Prognostic Score) [19]到改良的 Magee 公式[20]，用肿瘤的免疫组化结果来预估 RS 评分是众多学者历年来研究的方向。本文推荐的针对中分化乳腺癌患者的 PK 组合相较于上述分数和公式更加简单易用，尤其对于 21 基因检测尚不可获得的医疗机构，PK 组合的应用能够更准确地评估预后。

综上所述，应用肿瘤免疫组化指标预估激素受体阳性淋巴结阴性早期乳腺的 21 基因 RS 是切实可行的，本研究针对中分化乳腺癌的 PR 与 Ki-67 组合具有与 RS 相当的预后评估价值。由于本研究是单中心回顾性分析，选择偏移难以避免，同时因 21 基因检测开展时间不长随访时间有限，PK 组合对远处转移的预测价值尚不能肯定。我们推荐更多的学者应用 PK 组合预估 RS 并根据本医疗机构的数据进一步调整 PK 组合，完善 PK 预估模型。

利益冲突　无

参 考 文 献

[1] Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Invasive Breast Cancer Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2016, 14(3):324-354.

[2] Zhang YN, Zhou YD, Mao F, et al. Impact of the 21-Gene Recurrence Score Assay in adjuvant chemotherapy selection for node-negative, hormone receptor-positive breast cancer in the Chinese population [J]. Neoplasma, 2015, 62(4):658-665.

[3] Mamounas EP, Tang G, Fisher B, et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20 [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(10):1677-1683.

[4] Toi M, Iwata H, Yamanaka T, et al. Clinical significance of the 21-gene signature (Oncotype DX) in hormone receptor-positive early stage primary breast cancer in the Japanese population [J]. Cancer, 2010, 116(13):3112-3118.

[5] Lee MH, Han W, Lee JE, et al. The clinical impact of 21-gene recurrence score on treatment decisions for patients with hormone receptor-positive early breast cancer in Korea [J]. Cancer Res Treat, 2015, 47(2):208-214.

[6] Henry NL, Braun TM, Ali HY, et al. Associations between use of the 21-gene recurrence score assay and chemotherapy regimen selection in a statewide registry [J]. Cancer, 2017, 123(6):948-956.

[7] Zeng Y, Li Q, Qin T, et al. Impact of a 21-Gene Recurrence Score Test on the Choice of Adjuvant Chemotherapy for Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer: A Prospective Study [J]. Anticancer Res, 2017, 37(8):4539-4547.

[8] Thakkar JP, Mehta DG. A review of an unfavorable subset of breast cancer: estrogen receptor positive progesterone receptor negative [J]. The Oncologist, 2011, 16:276–285.

[9] Prat A, Cheang MC, Martin M et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2013, 31: 203–209.

[10] Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy

of early breast cancer 2013 [J]. Ann Oncol, 2013, 24:2206–2223.

[11] Kurozumi S, Matsumoto H, Hayashi Y, et al. Power of PgR expression as a prognostic factor for ER-positive/HER2-negative breast cancer patients at intermediate risk classified by the Ki67 labeling index [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1):354-362.

[12] Gerdes J, Lemke H, Baisch H, et al. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67 [J]. J Immunol, 1984, 133:1710–1715.

[13] Nishimura R, Osako T, Okumura Y, et al. Clinical significance of Ki-67 in neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer as a predictor for chemosensitivity and for prognosis [J]. Breast Cancer, 2010, 17:269–275.

[14] Honma N, Horii R, Iwase T, et al. Ki-67 evaluation at the hottest spot predicts clinical outcome of patients with hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer treated with adjuvant tamoxifen monotherapy [J]. Breast Cancer, 2015, 22:71–78.

[15] Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017 [J]. Ann Oncol, 2017, 28(8):1700-1712.

[16] Varga Z, Diebold J, Dommann-Scherrer C, et al. How reliable is Ki-67 immunohistochemistry in grade 2 breast carcinomas? A QA study of the Swiss Working Group of Breast and Gynecopathologists [J]. PLoS One, 2012, 7:e37379.

[17] Flanagan MB, Dabbs DJ, Brufsky AM, et al. Histopathologic variables predict Oncotype DX recurrence score [J]. Mod Pathol, 2008, 21:1255–1261.

[18] Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2011, 29:4273-4278.

[19] Geradts J, Bean SM, Bentley RC, et al. The oncotype DX recurrence score is correlated with a composite index including routinely reported pathobiologic features [J]. Cancer Invest, 2010, 28:969-977.

[20] Turner BM, Skinner KA, Tang P, et al. Use of modified Magee equations and histologic criteria to predict the Oncotype DX recurrence score [J]. Mod Pathol, 2015, 28(7):921-931.